

# Lipin 与糖脂代谢

臧莎莎 朱亚军 宋光耀

**【摘要】** Lipin 基因的表达产物是一组胞内蛋白质,介导生成胞内甘油三酯合成和糖异生关键酶的辅激活因子。Lipin 主要分布在脂肪、骨骼肌、肝脏、下丘脑等代谢旺盛的组织和器官。Lipin 家族主要包括 lipin 1、lipin 2 与 lipin 3,能够双向调控机体脂代谢,还与机体胰岛素抵抗、糖代谢异常密切相关,可能成为治疗肥胖及糖、脂代谢紊乱相关疾病的外周新靶点。

**【关键词】** Lipin;脂代谢;胰岛素抵抗

**Lipin and glucolipid metabolism** Zang Shasha\*, Zhu Yajun, Song Guangyao.\*Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**【Abstract】** The expression product of lipin is a group of intracellular protein. Lipin acts as a transcriptional coactivator that amplifies the effect of coactivators on transcription of triglyceride synthesis and the key enzymes synthesis of gluconeogenesis. Lipin is expressed at high levels in metabolically active tissues and organs such as adipose tissue, skeletal muscle, liver and hypothalamus. Lipin family, including lipin 1, lipin 2 and lipin 3, can regulate lipid metabolism bidirectionally. Lipin is also closely associated with insulin resistance and abnormal glucose metabolism. So lipin may be a new periphery target in the treatment of obesity and glucolipid metabolism related diseases.

**【Key words】** Lipin; Lipid metabolism; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:22-24)

目前,肥胖的发病率正以惊人的速度增长,全球范围内 4 亿以上的成年人被划为肥胖行列<sup>[1]</sup>。Lipin 基因又称肥胖基因,介导生成一组胞内甘油三酯合成和糖异生关键酶的辅激活因子。Lipin 家族能够双向调控脂代谢,与肥胖及代谢紊乱的发生密切相关。本文概述了 lipin 的发现、表达与生理作用,脂肪、肝脏、骨骼肌组织中 lipin 与糖、脂代谢的关系。

## 1 Lipin 家族概述

1981 年, Jackson 实验室一组小鼠经哺乳喂养后出现生长缓慢、脂肪肝以及高甘油三酯血症,成年期出现以震颤及后肢运动缺陷为特征的周围神经病变,因而命名为脂肪肝性营养不良。2001 年, Péterfy 等用定位克隆技术确定了导致脂肪肝性营养不良的基因为 lipin1。

Lipin 蛋白表达存在种属和组织差异。Lipin1 主要在小鼠白色及棕色脂肪组织表达,在脂肪细胞分化时被诱导表达;在外周神经施旺细胞也有表达,其缺失会引起外周神经病变<sup>[2]</sup>。Lipin2 在肝脏、脂肪和

空肠高度表达; lipin3 在胃、空结肠、胰腺高表达。Lipin 基因与蛋白的表达并不一致<sup>[3]</sup>。

人和小鼠的 lipin1 蛋白经剪接生成 3 种 lipin1 亚基: lipin1 $\alpha$ 、lipin1 $\beta$  及 lipin1 $\gamma$ <sup>[4]</sup>。Wang 等<sup>[4]</sup>研究发现, lipin1 $\alpha$ 、lipin1 $\beta$  主要在肝脏、骨骼肌表达,而 lipin1 $\gamma$  主要在大脑表达,调节脑组织脂代谢。

磷脂酸磷酸酶-1 (PAP1) 能够催化磷脂酸生成甘油二酯,甘油二酯是甘油三酯、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺的前体<sup>[5]</sup>。实验证明哺乳动物的 lipin1, lipin2, lipin3 都具有 PAP1 的活性,能够催化磷脂酸生成甘油二酯,在脂肪及骨骼肌中主要为 lipin1。同时 lipin 作为转录辅激活因子发挥作用,所有 lipin 均具高度保守区域 N-LIP 和 C-LIP。在肝脏, lipin1 可通过 C-LIP 区域的 LXXIL 序列与过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) $\gamma$  协同刺激因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 和 PPAR $\alpha$  相互作用形成复合物,调节基因表达和肝脏脂肪酸代谢<sup>[5]</sup>。增加肝细胞 lipin1 的表达能够促进参与脂肪酸氧化的脂酰辅酶 A 氧化酶、PPAR $\alpha$ 、肉碱棕榈酰脂酰转移酶-1 基因的表达。

## 2 Lipin 与胰岛素抵抗

小鼠脂肪组织 lipin1 的表达水平与胰岛素敏感性呈正相关。脂肪组织特异性高表达 lipin1 转基因

鼠(aP2-lipin Tg 鼠)虽然肥胖,但胰岛素敏感性增加,机制可能如下:(1)lipin1 促进葡萄糖转运蛋白 4 的表达,使脂肪细胞更有效地摄取葡萄糖<sup>[6]</sup>。(2)lipin1 促进脂肪组织甘油三酯的积聚,防止脂质异位沉积,如沉积在骨骼肌或胰岛  $\beta$  细胞会导致脂毒性及胰岛素抵抗发生。(3)对人体脂肪组织基因表达的研究发现,脂肪细胞 lipin1 在某些条件下能够促进脂肪酸的氧化, lipin1 mRNA 表达水平很大程度上与脂肪酸氧化基因的表达水平相关<sup>[7]</sup>。脂肪组织中 lipin1 的表达可由噻唑烷二酮类药物所诱导,表明 lipin1 的表达可能会增加噻唑烷二酮类药物的胰岛素增敏效应。

对人脂肪细胞的研究发现,脂肪组织 lipin1 mRNA 的表达与基础及胰岛素刺激下的葡萄糖转运存在密切联系<sup>[6]</sup>。Donkor 等<sup>[7]</sup>通过对健康年轻个体进行正葡萄糖-高胰岛素钳夹试验,发现脂肪组织 lipin1 的表达与胰岛素敏感性、呼吸商数及运动时的最大耗氧量呈正相关,且与 PPAR $\alpha$  及其靶基因中链酰基辅酶 A 脱氢酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、脂肪酸合酶等呈明显正相关。PPAR $\alpha$  及其相关脂肪酸氧化靶基因的表达可能是 lipin1 影响胰岛素敏感性的机制所在。

与 aP2-lipin Tg 鼠不同,骨骼肌特异性 lipin1 高表达转基因鼠(Mck-lipin Tg 鼠)高脂饮食时空腹血糖、胰岛素水平明显升高并出现胰岛素抵抗,可能是小鼠骨骼肌脂质积聚、脂肪酸氧化能力下降的继发效应。脂肪酸利用模式与肌纤维的类型相关,与快收缩糖酵解肌纤维不同,慢收缩肌纤维对脂肪酸氧化能力较强, lipin 可能通过影响骨骼肌肌纤维的类型而改变其能量利用的方式<sup>[8]</sup>。

空腹状态下 PGC-1 $\alpha$  诱导肝脏 lipin1 的表达, Kim 等<sup>[9]</sup>提出 PGC-1 $\alpha$  通过使雌激素相关受体  $\gamma$ (ERR $\gamma$ ) 与 lipin1 启动子结合,促进其对 lipin1 的转录调控。Lipin1 表达增加,在细胞质中催化磷脂酸生成的甘油二酯增多,后者能够激活肝脏、骨骼肌中的蛋白激酶 C $\theta$  和蛋白激酶 C $\epsilon$ ,从而抑制胰岛素信号转导通路<sup>[10]</sup>。与此一致,在小鼠肝脏中通过雷帕霉素靶蛋白复合物 2 诱导 lipin1 的表达,激活了甘油二酯和蛋白激酶 C $\epsilon$ , 干扰了肝脏胰岛素受体的信号转导,通过 ERR $\gamma$  抑制剂 GSK5182 阻滞 ERR $\gamma$  的转录活性,可以改善胰岛素受体信号转导通路的受损。

研究证实, lipin 水平的改变、基因的变异与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生相关。体重指数较低并对胰岛素敏感的人群 lipin1 表达水平较高,而糖

耐量受损人群与正常人群相比, lipin1 表达水平降低了 50%<sup>[11]</sup>。伴有胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征患者,内脏和皮下脂肪组织的 lipin1 $\beta$  表达水平均明显降低,而且皮下脂肪组织的 lipin1 $\beta$  表达水平明显高于内脏脂肪组织<sup>[12]</sup>。对人和大鼠脂肪组织 lipin 基因转录水平及变异与葡萄糖稳态的关系进行研究,大鼠和人的 lipin mRNA 水平与空腹血糖、胰岛素水平均呈负相关<sup>[13]</sup>。Aulchenko 等<sup>[14]</sup>对荷兰人群的研究表明, lipin2 基因 3' 端非编码区的 SNP9C(rs3745012) 等位基因与体重指数偏高及 2 型糖尿病相关,但不明显。

### 3 Lipin 与脂代谢

Lipin1 在脂肪细胞生长成熟过程中起重要作用。对脂肪肝性营养不良小鼠胚胎成纤维细胞的研究发现,关键的脂肪生成转录因子如 PPAR $\gamma$ 、CCAAT/ 增强子结合蛋白  $\alpha$  的表达及脂肪生成、脂质积聚均需 lipin1 参与。脂肪细胞分化时,糖皮质激素与 lipin1 基因上游序列的糖皮质激素受体相互作用,刺激 lipin1 的表达,调节脂肪生成<sup>[11]</sup>。

脂肪组织 lipin1 的表达与小鼠肥胖的发生相关。Lipin1 基因缺失小鼠出现脂营养不良,影响了皮下、内脏白色脂肪及肩胛间棕色脂肪的贮存。研究发现,正常饮食时 aP2-lipin Tg 鼠体重增加水平与对照组相比,差异无统计学意义,6 周高脂饮食后体重迅速增加,乙酰辅酶 A 羧化酶-1、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、甘油二酯酰基转移酶表达分别增长了 4.5 倍、2.6 倍、3.9 倍<sup>[16]</sup>。脂肪组织 lipin1 表达的增加对小鼠摄食没有影响, aP2-lipin Tg 鼠发生肥胖与生脂基因表达水平无关,而与脂质合成、储存基因的表达水平相关,表明脂肪组织 lipin1 高表达会增加甘油三酯的生成。

正常饮食时 Mck-lipin Tg 鼠体重增加,高脂饮食下出现肥胖及皮下脂肪堆积。正常及高脂饮食条件下, Mck-lipin Tg 鼠耗氧率均有所减少,说明其不能有效利用脂肪酸代谢,骨骼肌脂肪酸  $\beta$  氧化作用降低。脂肪酸氧化基因肉碱棕榈酸脂酰转移酶-1 与对照组相比减少了 50%,而反映脂肪储存能力的甘油二酯酰基转移酶是对照组的 2~3 倍。小鼠发生肥胖与能量消耗及骨骼肌脂肪酸氧化能力的下降有关<sup>[16]</sup>。

脂肪肝性营养不良小鼠新生儿期出现脂肪肝,提示 lipin1 在肝脏发挥重要作用。3 种 lipin 蛋白在肝细胞中都可以检测到<sup>[17]</sup>。空腹时肝脏 lipin1 的表达上调,从而增加肝脏甘油三酯的合成储备以便分

解供能,而 lipin1 作为脂肪酸氧化基因的转录辅激活因子又能增加脂肪酸的氧化,从而最终提供能量,使机体适应空腹禁食状态。Bou Khalil 等<sup>[18]</sup>研究发现,肝脏 lipin1 $\alpha$  或 lipin1 $\beta$  的表达会上调极低密度脂蛋白-甘油三酯的合成效率,降低载脂蛋白 B100 的降解。

综上, lipin 作为 PAP1 在甘油脂类的生物合成中发挥关键作用,同时 lipin1 在细胞核中作为转录辅激活因子影响脂肪酸氧化基因的表达,与肥胖及糖、脂代谢紊乱的发生关系密切,可能成为治疗肥胖及其糖、脂代谢紊乱相关疾病的外周新靶点,这也将成为研究者关注的热点与重点。

### 参 考 文 献

- [1] Shea J, Diamandis EP, Sharma AM, et al. The obesity epidemic [J]. Clin Chem, 2012, 58(6): 968-973.
- [2] Nadra K, de Preux Charles AS, Médard JJ, et al. Phosphatidic acid mediates demyelination in Lipin 1 mutant mice [J]. Genes Dev, 2008, 22(12): 1647-1661.
- [3] Donkor J, Zhang P, Wong S, et al. A conserved serine residue is required for the phosphatidate phosphatase activity but not the transcriptional coactivator functions of lipin-1 and lipin-2 [J]. J Biol Chem, 2009, 284(43): 29968-29978.
- [4] Wang H, Zhang J, Qiu W, et al. Lipin-1 $\gamma$  isoform is a novel lipid droplet-associated protein highly expressed in the brain [J]. FEBS Lett, 2011, 585(12): 1979-1984.
- [5] Reue K, Brindley DN. Thematic review series: glycerolipids. Multiple roles for lipins/phosphatidate phosphatase enzymes in lipid metabolism [J]. J Lipid Res, 2008, 49(12): 2493-2503.
- [6] Van Harmelen V, Rydén M, Sjölin E, et al. A role of lipin in human obesity and insulin resistance: relation to adipocyte glucose transport and GLUT4 expression [J]. J Lipid Res, 2007, 48(1): 201-206.
- [7] Donkor J, Sparks LM, Xie H, et al. Adipose tissue lipin-1 expression is correlated with peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene expression and insulin sensitivity in healthy young men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1): 233-239.
- [8] Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  drives the formation of slow-twitch muscle fibres [J]. Nature, 2002, 418(6899): 797-801.
- [9] Kim DK, Kim JR, Koh M, et al. Estrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) is a novel transcriptional regulator of phosphatidic acid phosphatase, LIPIN1, and inhibits hepatic insulin signaling [J]. J Biol Chem, 2011, 286(44): 38035-38042.
- [10] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism [J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [11] Burgdorf C, Hänsel L, Heidbreder M, et al. Suppression of cardiac phosphatidate phosphohydrolase 1 activity and lipin mRNA expression in Zucker diabetic fatty rats and humans with type 2 diabetes mellitus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(1): 165-170.
- [12] Mlinar B, Pfeifer M, Vrtacnik-Bokal E, et al. Decreased lipin 1 beta expression in visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6): 833-839.
- [13] Loos RJ, Rankinen T, Pérusse L, et al. Association of lipin 1 gene polymorphisms with measures of energy and glucose metabolism [J]. Obesity (Silver Spring), 2007, 15(11): 2723-2732.
- [14] Aulchenko YS, Pullen J, Kloosterman WP, et al. LIPIN2 is associated with type 2 diabetes, glucose metabolism, and body composition [J]. Diabetes, 2007, 56(12): 3020-3026.
- [15] Zhang P, O'Loughlin L, Brindley DN. Regulation of lipin-1 gene expression by glucocorticoids during adipogenesis [J]. J Lipid Res, 2008, 49(7): 1519-1528.
- [16] Phan J, Reue K. Lipin, a lipodystrophy and obesity gene [J]. Cell Metab, 2005, 1(1): 73-83.
- [17] Manmontri B, Sariahmetoglu M, Donkor J, et al. Glucocorticoids and cyclic AMP selectively increase hepatic lipin1 expression, and insulin acts antagonistically [J]. J Lipid Res, 2008, 49(5): 1056-1067.
- [18] Bou Khalil M, Sundaram M, Zhang HY, et al. The level and compartmentalization of phosphatidate phosphatase-1 (lipin-1) control the assembly and secretion of hepatic VLDL [J]. J Lipid Res, 2009, 50(1): 47-58.

(收稿日期: 2013-07-19)

## · 网上快讯 ·

血糖控制不佳可增加 2 型糖尿病患者肾循环中一氧化氮的活性 [Diabetes Care, 2013, 36(12): 4071-4075.]

已有实验研究显示血糖可促进内皮细胞释放一氧化氮,而后者参与糖尿病模型肾脏高灌注的发生。为此,研究者对血糖控制与 2 型糖尿病患者肾脏一氧化氮活性的关系进行研究。研究共纳入 113 例 2 型糖尿病患者,记录其肾血流和肾小球滤过率,计算功能型一氧化氮活性、尿一氧化氮分泌及血浆 L-精氨酸与不对称二甲基精氨酸 (ADMA) 比值。HbA1c 处于最高三分位者肾血流增加[低、中、高三分位

者分别为  $(576 \pm 17)$  vs.  $(585 \pm 22)$  vs.  $(627 \pm 33)$  ml/(min $\cdot$ m<sup>2</sup>),  $P = 0.05$ ],而肾小球滤过率没有差异。同时, HbA1c 水平较高者肾血流对一氧化氮合酶抑制剂的反应增加  $(-55 \pm 7)$  vs.  $(-64 \pm 8)$  vs.  $(-86 \pm 8)$  ml/min,  $P = 0.04$ ], L-精氨酸与 ADMA 比值及尿一氧化氮分泌也增加。与实验研究的结果一致,血糖控制不佳的患者肾脏可出现高灌注及一氧化氮活性增加。肾的一氧化氮系统可能成为改善糖尿病患者血流动力学的新靶点。

(刘欣摘译)